

の改善を認めた。以上の所見は咀嚼法により、少量の食事摂取によって満腹感が形成されることを意味する。あわせて、咀嚼法が肥満症、メタボリックシンドロームの治療に有用であることが示唆された。

#### F. 研究発表

吉松博信、肥満症治療のストラトジー、咀嚼法からグラフ化体重日記まで、日本歯科医師会雑誌、60 (1)、6-18、2007.

特許取得等  
なし

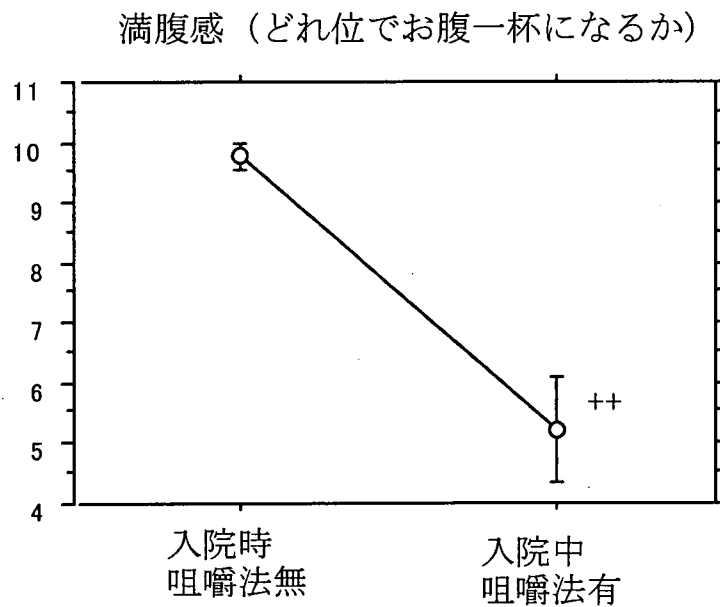


図. 入院前後における満腹感の変化(visual analogue scale: 0 ~ 10)

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

メタボリックシンドロームの保健指導に歯科的な観点を  
導入することの効果に関する研究  
(H19-循環器等 (生習) —一般—020)

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者名	論文タイトル	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
吉松博信	肥満症治療のストラトジー、 咀嚼法からグラフ化体重日記 まで	日本歯科医 師会雑誌	60 (1)	6-18	2007

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

メタボリックシンドロームの保健指導に歯科的な観点を  
導入することの効果に関する研究  
(H19-循環器等 (生習) 一般—020)

# 肥満症治療のストラテジー

## —咀嚼法からグラフ化体重日記まで—



吉松 博信

よしまつ ひろのぶ

●大分大学医学部生体分子構造機能制御講座 内科学第一 教授 ●医学博士  
●1977年九州大学医学部卒業, 83年九州大学大学院医学研究科博士課程修了  
(生理学), 86年九州大学医学部附属病院第一内科助手, 99年大分医科大学  
第一内科助教授, 02年大分医科大学(現:大分大学医学部)生体分子構造機能  
制御講座 内科学第一 教授 ●昭和26年6月生まれ, 福岡県出身 ●主研  
究テーマ:肥満症の行動療法, 視床下部性エネルギー代謝調節, 神経ヒスタ  
ミンの抗肥満作用

### 要 約

メタボリックシンドロームなど肥満に伴う生活習慣病の改善には、食事および運動療法が必要である。しかし、その実行と継続は困難である。重要なことは治療に関する知識の提供ではなく、知識を行動にうつし継続させる方法論である。そのため肥満症治療にあたっては、患者が有する固有の問題点をそのライフスタイルの中からピックアップし、治療に応用することが必要になる。咀嚼法やグラフ化体重日記といった行動療法的アプローチの有用性はここに存在する。

### キーワード

肥満症/咀嚼法/神経ヒスタミン/  
グラフ化体重日記

### はじめに

食事療法と運動療法は肥満症の主要な治療手段だが、その実践遂行は容易ではない。それらがなぜ困難なのか、どのような治療戦略が有効か、これらを明らかにするためには食行動やエネルギー代謝を調節する中枢神経メカニズムを理解する必要がある。食行動は視床下部の食行動調節神経ネットワークによって制御されている。同部へ入力する代謝産物などの液性情報、胃などの消化管由来の情報、肝臓からの求心性神経情報、味覚などの口腔内感覚情報がその神経ネットワークを駆動する<sup>1,2)</sup>。したがって、この視床下部機能にアプローチすることが治療戦略の一つとなる。

一方で、肝臓、筋肉、脂肪組織におけるエネルギー代謝は中枢神経系から遠心性の制御を受けている。すなわち、脳と末梢エネルギー代謝関連臓器との間に両方向性の情報連絡機構が存在する<sup>1,2)</sup>。この末梢エネルギー代謝に対するアプローチとして、運動療法や薬物

療法が考えられる。さらに視床下部には大脳皮質連合野や大脳辺縁系など脳の高次脳機能や情動行動調節に関する脳部位からの情報入力もある<sup>1,2)</sup>。食行動の動機づけや記憶に関する情報で、ヒト特に肥満症患者ではこの高次脳機能由来の情報が食行動調節系を支配するようになる。ここには行動療法など高次脳機能からのアプローチが求められる。

## 1. 視床下部機能からのアプローチ

### 1) 視床下部食行動調節機構<sup>1,2)</sup>

食行動は基本的に視床下部によって調節されている。視床下部外側野 (lateral hypothalamic area, LHA) は摂食中枢と呼ばれ、その破壊により無食とるいそうをきたす。視床下部腹内側核 (ventromedial hypothalamic nucleus, VMH) は満腹中枢と呼ばれ、その破壊で過食と肥満を生じる。LHA のオレキシンニューロンなど、これらの中枢に存在するニューロン

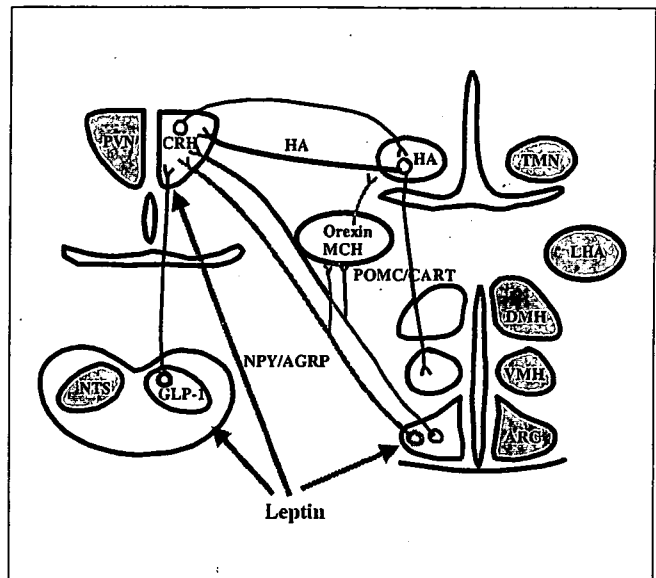


図1 レプチンの下流で作動する摂食行動調節の神経ネットワーク

VMH: 視床下部腹内側核, LHA: 視床下部外側野, ARC: 弓状核, PVN: 室傍核, TMN: 結節乳頭核, DMH: 視床下部背内側核, NTS: 弧束核

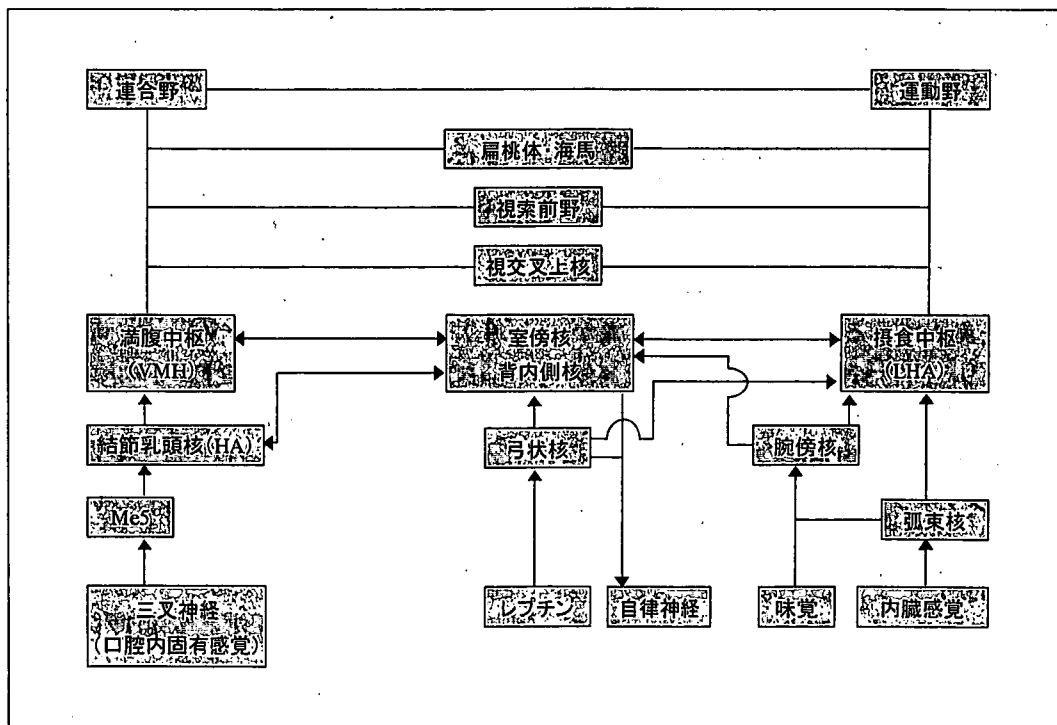


図2 摂食行動調節の神経回路網

VMH: ventromedial hypothalamic nucleus, 視床下部腹内側核, LHA: lateral hypothalamic area, 視床下部外側野, Me5: mesencephalic trigeminal nucleus, 三叉神経中脳路核, HA: 神経ヒスタミン

群が食行動に連動して血液中に増減するグルコースなどの代謝産物やレプチンなどのレベルをモニターし、食行動に反映させる。その他、自律神経系や内分泌系の調節中枢としても重要である室傍核 (paraventricular nucleus: PVN)、レプチン受容体が豊富に存在する弓状核 (arcuate nucleus: ARC) などが LHA や VMH とともに食行動調節の神経ネットワークを形成している (図 1)。

視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) は生体リズムの調節中枢として、視索前野 (preoptic area, POA) は体温調節中枢として、それぞれ食行動調節に関わっている (図 2)。また食事による胃壁の伸展や消化管より分泌されるグレリンなどの摂食調節物質、肝のグルコースセンサーで検出される代謝情報などは、求心性迷走神経を介して、延髄の孤束核 (nucleus of the solitary tract: NTS) に運ばれる。これら内臓由来の情報は、NTS と腕傍核 (parabrachial nucleus, PBN) に入力する味覚情報とともに、VMH や LHA に運ばれてくる。ここで満腹や空腹に関する液性情報とともに統合処理される<sup>1,2)</sup>。

視床下部の摂食中枢には、食物の認知や食行動の動機づけに関連した高次中枢からの情報も入力する。大脳皮質連合野や扁桃体などの大脳辺縁系、記憶中枢である海馬からの情報入力がそれにあたる (図 2)。

## 2) レプチン

脂肪蓄積に伴い脂肪組織では ob 遺伝子の発現が増加する。Ob 遺伝子産物であるレプチンは脂肪組織から分泌された後に視床下部へ運ばれ、レプチン受容体を介して食行動を調節する神経ネットワークを駆動し、抗肥満作用や抗糖尿病作用を発揮する<sup>2-4)</sup>。

レプチン欠損やレプチン受容体異常動物では、著しい過食と肥満が認められる。またヒトでもレプチン系の異常による遺伝的肥満家系が少数ながら報告されている。しかし、一般的なヒトの肥満ではレプチン欠損や受容体異常は認められない。むしろヒト肥満症ではレプチン産生が亢進しており、高レプチン血症が認められる。しかし、レプチンが高値であるにもかかわらず肥満は解消されていない。すなわち肥満症患者にはレプチン抵抗性があり、レプチンはその威力を発揮す

ることができない。そこでレプチンそのものではなく、その下流に存在する摂食調節物質や受容体が肥満症治療のターゲットとして注目されるようになった。

## 3) 視床下部神経ヒスタミン

ヒスタミン神経の細胞体は後部視床下部に位置する結節乳頭核 (tuberomammillary nucleus: TMN) に存在する<sup>2,3)</sup>。視床下部内では、満腹中枢である VMH や PVN への神経投射が著明で同部の H<sub>1</sub> 受容体を介して食行動を抑制的に調節している<sup>2,3)</sup>。POA との相互連絡による体温調節<sup>2)</sup>、SCN への投射による生体リズムの調節にも関与している<sup>2,5)</sup>。脳幹では三叉神経中脳路核への投射があり、咀嚼機能を調節している<sup>2)</sup>。

ヒスタミン神経への入力系としては、PVN から摂食抑制系である corticotropine releasing hormone (CRH) 神経の入力があり、TMN のヒスタミン神経細胞体には CRH type 1 受容体が存在する<sup>6)</sup>。その CRH 神経を介して glucagon-like peptide-1 (GLP-1) がレプチン情報を神経ヒスタミンへと伝達している<sup>6)</sup>。

その他、LHA からはオレキシン神経、睡眠中枢である腹外側視索前野 (ventrolateral preoptic area, VLPO) からは GABA や galanin 含有ニューロンの神経入力がある<sup>2)</sup>。また中脳から延髄に存在するノルアドレナリンやセロトニン神経系からの入力もある。これらは神経ヒスタミンの覚醒-睡眠調節機能に関与している。

## 4) 神経ヒスタミンの抗肥満作用

神経ヒスタミンは摂食抑制作用、交感神経系を介する白色脂肪組織脂肪分解作用、褐色脂肪組織 (BAT) の uncoupling protein 1 (UCP 1) 発現亢進を介するエネルギー消費亢進作用を有している<sup>2,3)</sup>。レプチンによる制御を受けており、レプチンによってその合成と放出が促進される<sup>3)</sup>。

レプチンによる摂食抑制作用はヒスタミン合成酵素阻害薬である  $\alpha$ -fluoromethylhistidine (FMH) の前処置によりヒスタミンを枯渇させたラット<sup>3)</sup>、あるいはヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体欠損 (H<sub>1</sub>KO) マウスでは減弱される<sup>7)</sup>。レプチンの投与による脂肪蓄積量の減少や、BAT UCP 1 発現量増加も H<sub>1</sub>KO マウスでは

減弱している<sup>7)</sup>。

以上より、神経ヒスタミンは視床下部におけるレプチンの主要ターゲットの一つとして、その抗肥満作用に関与していると結論される。

レプチン受容体異常を有する *db/db* マウスにおいて、ヒスタミンの脳室内連続投与は摂食量、体重、蓄積脂肪量を有意に減少させる (図3)<sup>8)</sup>。特に内臓脂肪の蓄積を特異的に抑制し、皮下脂肪には影響を与えない (図3)<sup>8)</sup>。またBAT UCP1の発現増加も認められる (図3)<sup>8)</sup>。すなわちヒスタミンはレプチン抵抗性を示す肥満動物モデルにおいても、摂食抑制作用とエネルギー消費亢進作用の両機能によって抗肥満作用を発揮している。結果的に、*db/db* マウスの糖尿病やインスリン抵抗性の改善が認められる (図3)<sup>8)</sup>。これらの効果は食餌誘導性肥満マウスなど他の肥満動物モデルを用いても同様である<sup>8)</sup>。

以上のように、神経ヒスタミンは抗肥満物質として有効であることが示唆される。しかし、末梢投与した

ヒスタミンは脳血液関門を通過できず、視床下部性の抗肥満作用を発揮できない。したがって肥満症治療にこの調節系を応用するためには、ヒスタミンそのものを用いるのではなく、視床下部に存在する内因性ヒスタミンを活性化させる必要がある。咀嚼とヒスチジンの負荷はこの内因性ヒスタミンの活性化にもっとも有用な方法である<sup>2)</sup>。

## 2. 咀嚼機能と神経ヒスタミン

### 1) 咀嚼による神経ヒスタミンの活性化<sup>9)</sup>

摂食行動に伴う神経ヒスタミンの動態変化を視床下部レベルで観察すると、一回の食事の摂食中に上昇し始め、食事終了時に高値を示す (図4)。すなわち神経ヒスタミンが摂食行動を終了させる役割を果たしていることになる。実際、VMHの神経ヒスタミンを、FMHの微量注入によって局所的に枯渇させると、一回食事の摂食量が増加し、食事時間が延長する。

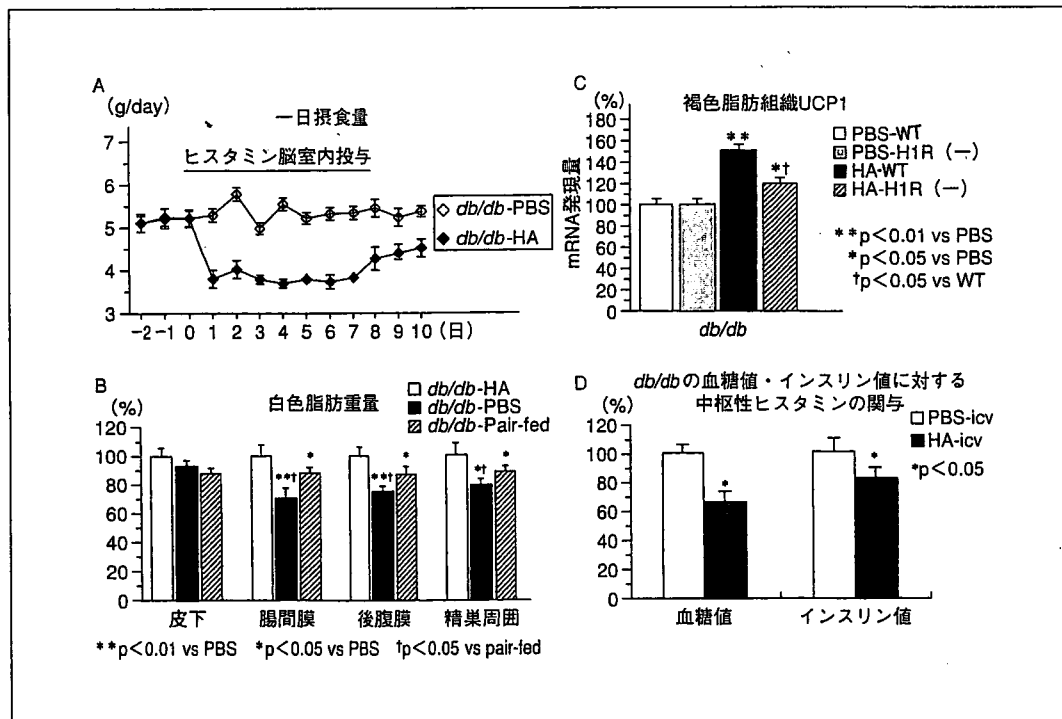


図3 ヒスタミンの抗肥満作用

- A: ヒスタミン脳室内投与により *db/db* マウスの摂食量が低下する
- B: ヒスタミン脳室内投与は内臓脂肪量を特異的に減少させる
- C: ヒスタミン脳室内投与により褐色脂肪組織 UCP1 発現が増加する
- D: ヒスタミン脳室内投与により *db/db* マウスの高血糖、高インスリン血症が改善される



では、この摂食終了時に増加してくる神経ヒスタミンを駆動するのはどのような情報であろうか。この神経ヒスタミンの活性化因子を明らかにするため、以下のような実験を行った。

通常飼料の経口摂取、通常飼料と同カロリーの液体飼料の胃チューブによる投与、同量の水分の投与をラットに行い、3群で視床下部神経ヒスタミン代謝回転の変化を比較検討した。その結果、通常飼料摂取群では神経ヒスタミンの代謝回転が亢進し、他の2群では変化がなかった。このことから、神経ヒスタミンの活性化には食物が消化吸収されることではなく、経口摂取されることが必要であることが判明した。すなわち、経口摂取の過程における口腔内感覚情報が神経ヒスタミンの駆動物質として機能していると考えられる。その感覚情報が味覚である可能性は完全には否定できないが、現在のところ咀嚼などによって生じる口腔内の固有感覚である可能性が高い。

Me5は、歯根膜や筋紡錘から発する固有感覚を三叉神経を介して受け取る求心性感覚情報の中継路核である。三叉神経運動核(Mo5)に投射することで、咀嚼機能に関する反射経路を形成している。神経ヒスタミンの細胞体が存在する視床下部のTMNにはこのMe5からの神経連絡があり、この系を介して口腔内

固有感覚情報を受容している。すなわち、食事による神経ヒスタミンの代謝回転増加は、咀嚼時の口腔内固有感覚情報がMe5を経由してTMNに運ばれることによって生じていると考えられる。結果的に放出された神経ヒスタミンは満腹情報として食事を終了させる機能を果たすことになる。

咀嚼が満腹感の形成を促すことは古くから知られており、臨床的にも咀嚼法として肥満症の治療に用いられてきた。これらの実験結果はその臨床的有用性に科学的根拠を与えるものである。

## 2) 神経ヒスタミンによる咀嚼機能調節

咀嚼機能に関する神経ヒスタミンの役割には、満腹感形成以外にもう一つの重要な機能がある。Me5からTMNへの神経投射があることを前述したが、逆にMe5はTMNからの神経投射を受けている。脳内のヒスタミン神経系の投射はシナプス構造を有しない線維連絡が一般的であるが、Me5においては特異的にヒスタミン神経系のシナプス形成が認められている。

食事摂取に伴う神経ヒスタミンの動態をみると、VMHを含む視床下部領域では食事終了時に増加するのに対し、このMe5領域では食事摂取の比較的早期に増加している(図4)<sup>9)</sup>。さらに、Me5の神経ヒス

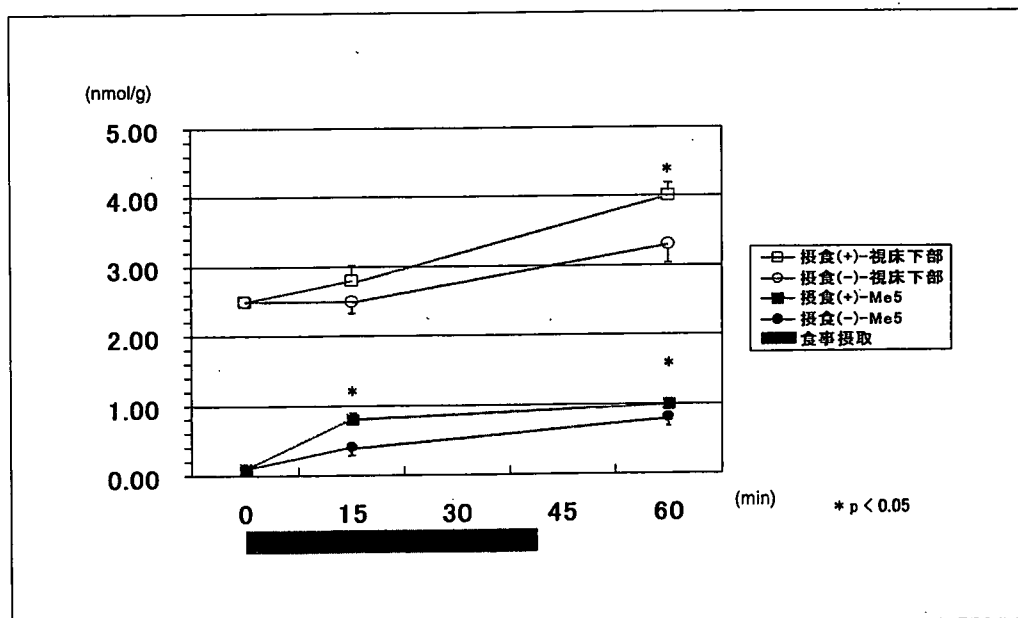


図4 視床下部とMe5における食事摂取に伴う神経ヒスタミンの代謝回転変化

タミンをFMHを用いて局所的に枯渇化させ、食事摂取に関する指標を解析するとVMHのそれとは異なった結果が得られる。ヒスタミン枯渇条件下では、一回の食事の食事摂取量には影響がないが、食事持続時間がやや延長し、食事摂取速度が低下する<sup>10)</sup>。すなわちMe5における神経ヒスタミンは、食事摂取速度など運動機能調節に関与していることになる。

Me5が三叉神経運動核との間で咀嚼機能の反射経路を形成していることから、Me5での神経ヒスタミンの役割は固有感覚情報受容を修飾し、それを運動系へ反映させることにより咀嚼機能の調節を行っていると考えられる。Me5では、VMHのように食事終了時ではなく、食事の最中比較的早期から神経ヒスタミンが増加するのも、この咀嚼機能との関連から考えると理解しやすい。

以上のように食行動における神経ヒスタミン機能は部位特異性を示し、一方は食事の後期に立ち上がりVMHを介して食事終了の信号として機能し、他方は食事の早期からMe5を介して咀嚼機能を調節し、食行動遂行系として機能していることが考えられる(図5)。

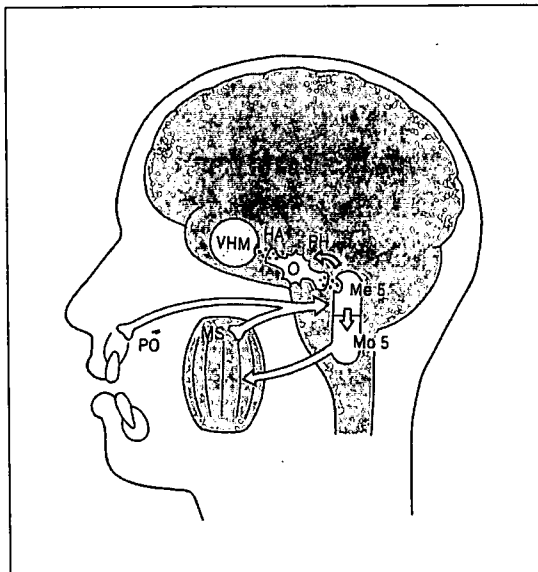


図5 咀嚼機能と満腹感を制御する神経ヒスタミン  
PO: 歯根膜, MS: 咬筋筋紡錘, Me5: 三叉神経中脳路感覚核, Mo5: 三叉神経運動核, PH: 後部視床下部, HA: 神経ヒスタミン, VHM: 視床下部腹内側核

### 3. 肥満症治療技法としての咀嚼法

#### 1) 咀嚼法<sup>11)</sup>

肥満症患者の大多数は「早食い」である。「早食い」は正常の満腹感から逸脱した過食の原因になる。満腹情報として本来、食行動調節に主要な役割を果たしている消化管の機械的刺激や吸収後の代謝産物等の情報が、「早食い」によって機能しなくなるからである。

小児期から習慣化した「早食い」の矯正は困難である。長期にわたる練習によって、その習慣化が必要になる。治療技法としては咀嚼法が有用である(図6)。一口30回噛みの食事は、咀嚼時間の延長に伴って、食物本来の歯ごたえや味覚の自覚をもたらす。最終的には、咀嚼法によって生理学的な食行動調節系を回復させ、認知の再構築を促すことを目的としている。

		食事時間 時 分～時 分														
月8日	朝	8:05	8:15	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	昼	12:05	12:20	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	夕	17:40	17:55	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
月9日	朝	8:10	8:25	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	昼	12:05	12:20	○	○	○	×	○	○	○	○	○	×	○	×	○
	夕	17:35	17:50	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○
月10日	朝	8:05	8:20	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	昼	12:05	12:20	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	×
	夕	17:35	17:50	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
月11日	朝	8:05	8:20	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	昼	12:10	12:25	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	夕	17:35	17:50	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×
月12日	朝	8:15	8:30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	昼	12:20	12:40	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×
	夕	17:40	17:55	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×
月13日	朝	8:05	8:30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	昼	12:05	12:20	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	夕	17:35	18:00	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
月14日	朝	8:10	8:35	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	昼	12:10	12:30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	夕	17:40	18:05	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

図6 咀嚼記録用紙の記載例

1口30回と決めて、その成否を○×で用紙に記録させる。○の比率が増え、1口あたりに含む食事量が少なくなっていくのが分かる。

## 2) 咀嚼法と神経ヒスタミン

上述したように食事中、咀嚼によって生じる口腔内固有感覚情報は三叉神経および三叉神経中脳路核を介して神経ヒスタミンの細胞体が存在する視床下部のTMNに運ばれる。その結果、放出された神経ヒスタミンは満腹情報として食事を終了させる機能を果たす<sup>2,9,10)</sup>。我々はこの咀嚼による満腹感促進作用を咀嚼法として肥満症治療に応用している<sup>11)</sup>。

消化管の機械的刺激や吸収後の代謝産物等による満腹情報も、咀嚼による満腹感形成と食事時間の延長により本来の機能を発揮できるようになる。さらに咀嚼によって活性化された視床下部神経ヒスタミンが、自律神経系を介して脂肪組織分解を促進したり、エネルギー消費を亢進することが期待され、満腹感形成によるエネルギー摂取の抑制だけではなく、より積極的に抗肥満作用を発揮することが考えられる。

動物実験では食物の硬度の違いがエネルギー代謝に影響し、軟らかい食物で飼育したラットがより肥満し、熱産生能が低下していることが観察されている<sup>12)</sup>。また、ヒトの肥満症でも長期の減量や減量体重の維持に咀嚼法が最も有効であることが確かめられている。

## 3) 超低エネルギー食療法

### (very low calorie diet : VLCD 療法)

VLCD療法とは1日の摂取エネルギー量を600kcal以下に制限した食事療法である。短期的かつ大幅な減量を求める場合、絶食は最も強力な治療法である。しかし、絶食療法や誤った半飢餓療法は、減量のわりに体脂肪率の減少度が少なく、除脂肪組織の崩壊や電解質異常、それらに伴う心筋の変性や不整脈などの重篤な副作用を惹起する。VLCDは、これらの副作用を軽減し、かつ蓄積脂肪の効率的な減少を目的として開発された治療法である。

一般的にはVLCD用に、タンパク質と糖質を主成分として脂肪を抑えるとともに、必要なビタミンやミネラルを含有した液体食の規格食品 (formula diet) を用いる場合が多い。

## 4) 日本食化 VLCD 療法への咀嚼法の応用

一方、通常の食品を用いてVLCDの献立を作成する方法もある。formula dietは液体食であり、食事としてのイメージは通常食とは大きく異なる。また咀嚼も不可能である。食行動の修正を含む行動療法の観点から考えると、低エネルギーというだけでなく、通常食と同様の形態の食事をとっているという、食事およびその素材に対する認識が治療上必要なことも多い。

日本食を素材にした日本食化VLCDは、これらの目的に有用な治療法の一つである。固形食を用いることで、咀嚼法の導入が可能になり、前述した早食いの矯正や満腹感覚の修得ができる。神経ヒスタミン活性化による末梢性の抗肥満作用も期待できる。さらに咀嚼によって満腹感形成が促進されることで、VLCD治療中の飢餓感の克服にも有用である。

## 4. エネルギー代謝からのアプローチ

### 1) 肥満症におけるエネルギーバランス調節

肥満症の90%以上を占める単純性肥満症は、摂取および消費エネルギーのバランスがくずれ、余分なエネルギーが脂肪として貯蔵されることによって生じる。エネルギー摂取過多の要因としては、過食や間食など食物摂取の過剰がある。

エネルギー消費系としては、基礎代謝、運動(身体活動)、食事誘導性熱産生によるものが、それぞれ60~75%、15~30%、10%の割合で関与している。齧歯類のBATにはUCP1が豊富に存在しており、熱産生機能によってエネルギー消費に寄与している。ヒトでも褐色脂肪組織のUCP1、全身性に発現するUCP2、筋肉に発現するUCP3が同定されており、肥満症発症への関与が示唆されている。

### 2) 褐色脂肪組織とエネルギー消費<sup>2)</sup>

BAT UCP1は寒冷刺激で活性化され熱産生を行うことによって体温の恒常性維持に寄与している。同時に食事誘導性熱産生にも関与しており、熱産生に伴うエネルギー消費により肥満発症に抑制的に機能している。事実、肥満動物モデルではBAT UCP1の発現低下が認められる。BATは齧歯類で発達しており、ヒ

トでは新生児期を除いてその存在や役割の解明が不十分であったが、成人のヒトでも機能していることが明らかになってきた。朝食時には摂取エネルギーの15%が消費されるなど、毎日の各食事に応じて食事誘導性熱産生が行われることから、肥満発症への影響は大きいと考えられる。

またBATは $\beta_3$ 受容体を介して交感神経の支配を受けており、交感神経系の活動亢進によりBATの熱産生が増加する。神経ヒスタミンなど視床下部の摂食調節物質によるBAT UCP1の制御も交感神経系を介して行われる<sup>2,7,8)</sup>。

### 3) 肥満症治療における末梢エネルギー代謝の意義

入院下で同様の減量治療を施行されたにもかかわらず、15kgの減量を認める患者もいれば5~6kgの減量にとどまる患者もいる。このような体重の増減の個人差は、エネルギー摂取や、運動によるエネルギー消費の違いによるものではない。現在のところこの摂取エネルギー非依存性の体重変動要因として、食事誘導性熱産生によるエネルギー消費、あるいはそれを調節する $\beta_3$ 受容体の遺伝子多型などの可能性がある。

さらに、この調節系に影響を与える因子としてアディポネクチンやグレリンなどがあり、肥満症治療における重要なターゲットと考えられる。

### 4) アディポネクチンの抗肥満作用<sup>13)</sup>

アディポネクチンを末梢投与すると、食行動が変化しないにもかかわらず、体重の減少作用が認められる。これに対し、その中枢投与は食行動や体重に影響しない。体重減少は主に脂肪組織の蓄積脂肪量の減少によるもので、特に白色脂肪組織や肝臓の脂肪が減少する。

またBAT UCP1の発現亢進を伴っており、アディポネクチンの抗肥満作用が中枢レベルではなく、末梢作用によって発揮されること、さらにエネルギー摂取への影響ではなく、エネルギー消費亢進によるものであることが示唆される。

### 5) グレリンの脂肪蓄積作用<sup>2)</sup>

グレリンは強力な摂食促進物質であるため、グレリンの投与によって体重が増加する。摂食量に影響しない少量のグレリン投与は摂食量に無関係に体重を増加させる。体重増加は白色脂肪組織の重量増加によるもので、BAT UCP1の発現低下も認められる。すなわち、グレリンにはアディポネクチンとは逆に、エネルギー消費抑制による脂肪蓄積作用があると考えられる。

グレリンは毎回の食事摂取に対応して胃から分泌されるため、末梢における脂肪沈着を規定する要因として肥満治療の面からも重要視する必要がある。

## 5. 生体リズムの重要性

### 1) 神経ヒスタミンによるエネルギー代謝調節とリズム調節のクロストーク

神経ヒスタミンにはLHAのオレキシン神経や、睡眠中枢であるVLPOからの神経投射があること、またヒスタミン神経からSCNへの神経投射があることを前述した。すなわち、神経ヒスタミンはこれらの入出力系を介して睡眠-覚醒サイクル調節機能に関与している<sup>2,5)</sup>。

Zucker fatty ラットはレプチン受容体異常を有する肥満モデル動物であるが、レプチン作用不全の結果、神経ヒスタミンが低下している<sup>2,9)</sup>。このZucker fatty ラットで食行動の概日リズムが破綻している。さらに正常ラットでもヒスタミン合成酵素阻害薬を用いて神経ヒスタミンを枯渇させると、Zucker fatty ラットと同様の食行動リズム異常が観察される。これらのことから、神経ヒスタミンが食行動の概日リズムの調節に強く関わっていることが示唆される。

H1 KO マウスは加齢とともに肥満が進展し、明らかな体重増加を認める48週令では過食とエネルギー消費の低下がある<sup>9)</sup>。またこの時期に食行動の概日リズムの破綻も認められる。しかもこのリズム異常は、肥満発症前の12週令のH1 KO マウスにすでに存在している。すなわち肥満発症の重要な因子である過食やエネルギー消費低下が顕在化する以前にリズム異常が存在しているのである(図7)<sup>9)</sup>。この異常リズムの修正に

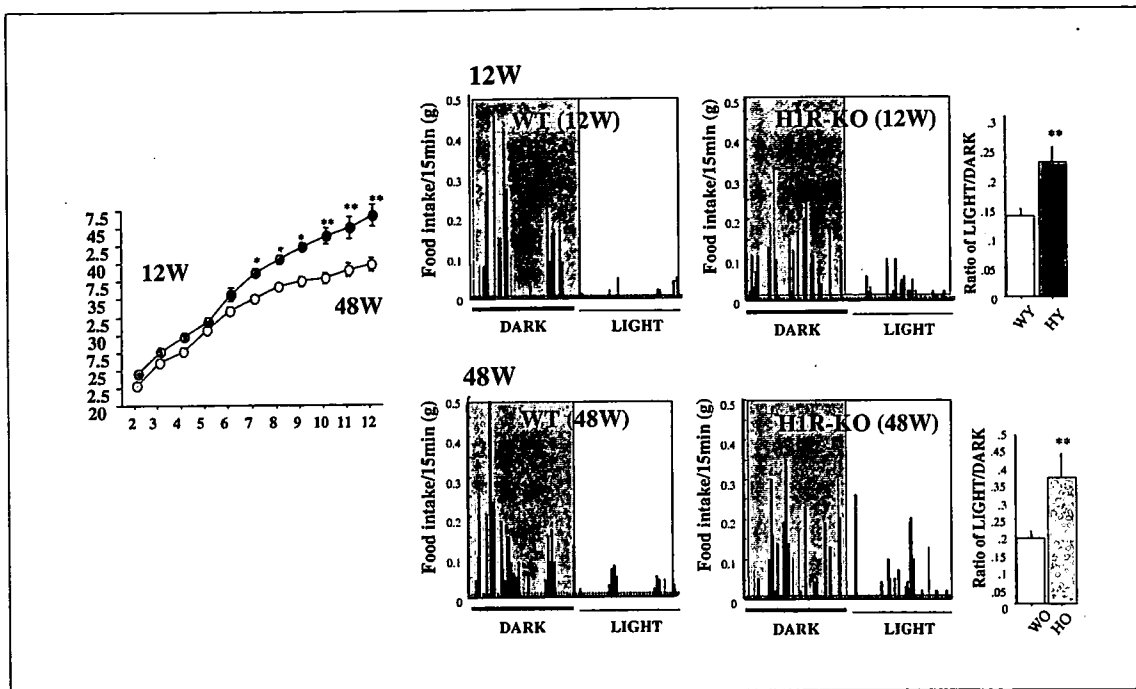


図7 肥満発症前 (12W) より摂食リズムの異常をヒスタミン  $H_1$  レセプター欠損マウスは認める  
\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

よって体重減少が認められる。この時、食事摂取量に変化がないことから、リズム修正による減量にはエネルギー消費の増加が関与していることが示唆される。

生体リズムの調節中枢である SCN は交感神経系を介してエネルギー消費装置である BAT を制御している。したがってリズムの破綻は、この調節系を介してエネルギー収支に影響すると考えられる。

## 2) 生体リズムと肥満症

食行動の概日リズムの破綻は  $H_1$  KO マウス以外の多くの肥満動物モデルでも認められる<sup>10)</sup>。また食行動やライフスタイルのリズム異常は肥満症患者の特徴でもある。交代性勤務者にメタボリックシンドロームの発症率が高いことも報告されている。事実、時計遺伝子の mutant マウスがメタボリックシンドロームを発症することも明らかになっている。ヒトの食事誘導性エネルギー消費は朝から夜へと低下してくる。基礎代謝も夜間に低下してくる。それにもかかわらず、ヒトでは朝食の欠食や夜遅い時間の夕食、夜間の間食などが増え、夜型のライフスタイルが定着しつつある。このようなライフスタイルを続ける限り1日の総摂取カロ

リーが同じであっても肥満は助長されることになる。

後述するグラフ化体重日記を用いて減量に成功した患者に共通して認められる変化は、体重波形の規則化と早い時間帯での夕食の摂取である。このことは患者の食生活および日常生活のリズムが改善し、エネルギー収支にも好影響を与えていることを示している。

## 6. 高次脳機能からのアプローチ

### 1) 食行動の認知性調節と代謝性調節<sup>2, 11, 15)</sup>

前述したように、食行動はレプチンなど末梢の液性情報によって視床下部神経ネットワークが駆動されることで調節されている。これを食行動の代謝性調節と呼ぶ。一方、視床下部の摂食中枢には、食物の認知や食行動の動機づけに関連した高次中枢からの情報も入力する。大脳皮質連合野や扁桃体などの大脳辺縁系、記憶中枢である海馬からの情報入力にそれにあたる。高次脳機能が関与する食行動の認知性調節である(図8)。

肥満症患者の問題食行動は、これら二つの調節系のアンバランスに起因している。動物では大脳皮質-視

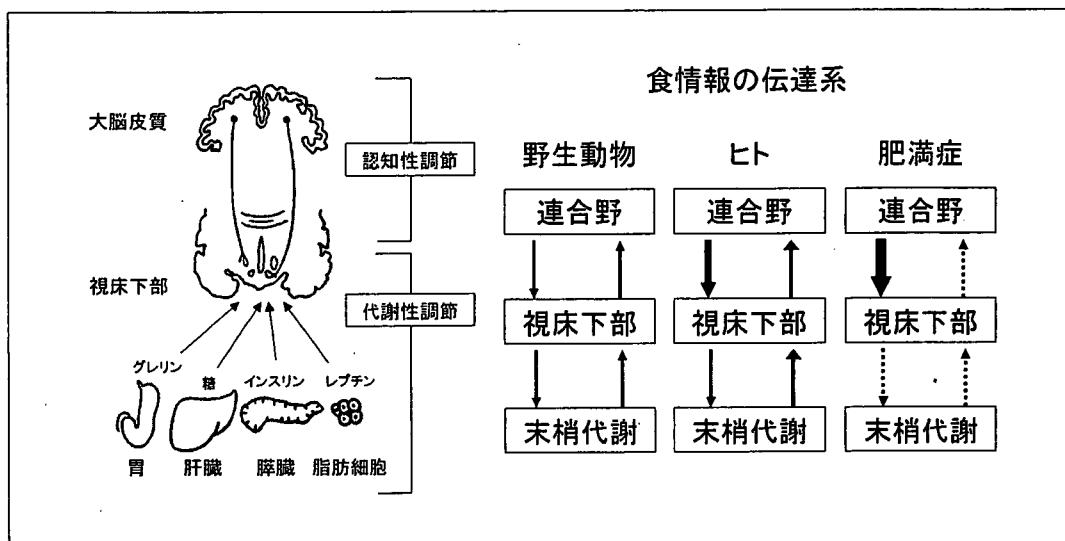


図8 食行動の認知性調節と代謝性調節

床下部-末梢代謝の系で、遠心性および求心性の情報伝達が、バランスよく行われている。動物に比べ、ヒトでは連合野の役割が飛躍的に増してくる。高次中枢が関与する嗜好、経験、欲求、報酬、価値観、記憶といった認知性調節の機構が、優位になってくるからである。肥満症ではこの傾向が更に強くなり、情報の出力源が液性情報や内臓感覚情報など自分自身の生体内感覚ではなくなってくる。「美味しそうな食べ物」と言ったような外在性の感覚情報が、調節駆動系の主力を占めるようになる(図8)。

我々はこの調節系のアンバランスによって生じた肥満症患者の特異的な食行動を、食行動の「ずれ」と「くせ」と呼んでいる<sup>15,16)</sup>。ずれとは「水を飲んでも肥る」という認識のずれ、「お腹いっぱいでも、好きなものなら別のところに入る」という満腹感覚のずれ、たくさん食べているにもかかわらず、自分の食べ量は「それほどでもない」と答える摂食量に対するずれである。

肥満症患者がもっているこの「ずれ」は、食事内容だけに限ったことではない。日常生活、あるいは思考様式にまで広がっている。「くせ」とは「目の前に食べ物があれば、つい手が出てしまう」、「いらいらするといつ食べてしまう」といった食行動の悪いくせである。いずれも患者が意識していないところが問題で、そのため日常生活と密着して繰り返され、病態を悪化させる要因になる。

## 2) 肥満症の行動療法<sup>11,15,16)</sup>

肥満症治療において食事療法と運動療法は主要な治療技法である。しかし、その実行と継続は、なかなか困難である。その際、患者の理解度や病識が低い、やる気がない、根気がないといった解釈は当たっていない。患者は好きで太っているわけではない。患者は頭の中では減量の必要性を理解している。ただ実行に移せない、長続きさせることができないのである。むしろ、肥満の患者は、運動療法や食事療法が苦手なのだと考えると分かりやすい。

このような患者を相手に、合併症の恐さを説明したり、栄養学的な教育を施したりすること、すなわち患者の知識量を増加させることだけでは、これらの苦手な課題を克服することは難しい。ダイエットに関する雑誌の記事やテレビのダイエット番組の流行も、ダイエットに関する知識の提供であり、それらが必ずしも読者や視聴者の減量にはつながっていないことは、患者数の増加からみても明らかである。重要なことは知識量ではなく、知識を行動にうつし継続させる方法論である。

そこで、患者自らが自分の食行動の問題点を把握し、それを修正していくという行動療法的アプローチが必要になってくる。この時、治療にあたって医療サイドが留意すべきポイントとして次のようなものがある<sup>15)</sup>。

- ① 医療側は患者の日常生活のすべてには介入できない。
- ② 肥満症患者には固有のライフスタイルがある。
- ③ 肥満症患者には食行動の「ずれ」と「くせ」がある。
- ④ 医療側は教育や指導で満足しがちである。
- ⑤ 患者は知識の増加で満足しがちである。
- ⑥ 知識の増加は必ずしも行動変容にはつながらない。

肥満症治療においては、これらの前提にたつて患者の生活習慣に介入し、その改善を図る必要がある。そ

のためには、なぜ太るのか、なぜやせられないのか、どうしたら悪い生活習慣を修復できるのか、これらの点を一つずつ患者と一緒に考えてみることである。これが行動療法の第一歩となる。

## 7. グラフ化体重日記の応用<sup>15,17)</sup>

### 1) 体重測定

肥満症患者は体重を測定しないことが多い。体重測定を意識的に拒否している患者もいる。その意味では体重を毎日測定し、肥満しているという現実と直面す

ることは、行動療法の第一歩でもある。この体重変動をグラフ化し、治療に応用したのが、図9に示すグラフ化体重日記である。

体重の測定は起床直後、朝食直後、夕食直後、それに就寝直前の1日4回行う。ベースになる体重は起床直後のそれで、他は食行動やスタイルによって、体重変動が起こりやすい時期が当てられている。特に、起床直後の体重を前日の同時期と比較することが重要で、この増減によって前日の食行動やライフスタイルの良し悪しを判断することができる。また夕食直後から就寝直前までの体重変化は、夜間摂食を検討するのに都合がよい。

体重の記載は体重測定の度に行い、1週間分をまとめて記載するような方法はとらない。毎日起床直後の体重測定時に前日の体重と比較し、体重がなぜ増えたか、あるいは減ったか、体重波形をじっくり見直させることが大切である。

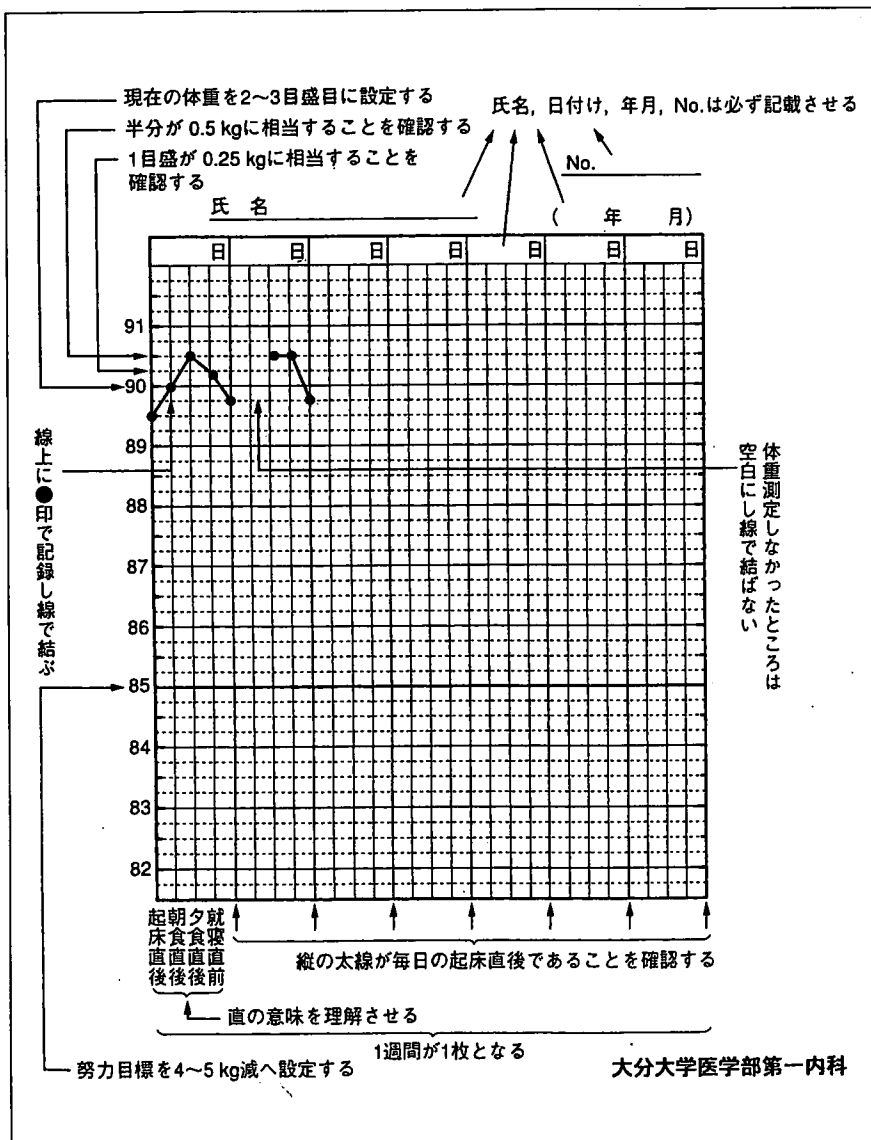


図9 グラフ化体重日記

## 2) 体重日記による患者とのやりとり

1週間毎に記録を見ながら患者と面接する。大事なことは1週間の体重の変化ではなく、毎日の体重の増減が食行動に対応してどう変化しているか、これを知ることである。患者が予想した以上に1日の体重変化が大きいこと、夕食の内容や時間によって、翌日起床時の基本体重が影響されていること、等に注目させる。正常な体重の日内変動は、「食べれば増え、食べなければ減る」という簡単な原則である。この原則からはずれた体重波形、これを異常と判断し、治療に取り込んでいくわけである。

また前述したように、起床時の体重が前日の起床時と比べて、増加したか減少したかは最も注目すべきポイントである。増加していれば前日の食生活あるいはライフスタイルが体重減少にとってふさわしくないことを意味している。この際、前日の患者の摂食量が多いかどうかだけを問題にするのは誤りである。食事の内容だけでなく、食事時間や運動量など多くの因子が体重の増減に関与しているからである。したがって患者がその日の食事量は少なかったと主張しても、体重が増加していれば、その原因を追求すべきである。逆

に、前日起床時より体重が減少していれば、患者が「食べ過ぎました」と考えていても、体重減少にはよい食べ方だったと判断すべきである。

さらに必要なことは、これらの基本原則からはずれた体重波形を患者と話し合う場合に、治療者側から患者に、異常波形の良し悪しについて、特別にコメントすることは極力避けることである。問題点の抽出が治療者の指摘によってではなく、患者自身によって行われることが重要なのである。治療者の役割は、体重の増減をもたらした具体的な事実が浮かび上がってくるように、患者を導いていくことにある。多くの場合は、食事内容を指示しないでも、食事時間や間食等の是正だけで、ある程度の体重は減少する。

## 3) 行動療法としての意義

グラフ化体重日記を用いることで、患者の食行動やライフスタイルの問題点が体重のグラフ波形として示され治療経過における変化も確認できる。食行動やライフスタイルの問題点の抽出、問題行動の修正、結果として得られる体重減少という報酬、報酬による修正行動の強化、この繰り返しが動機水準の向上とその長

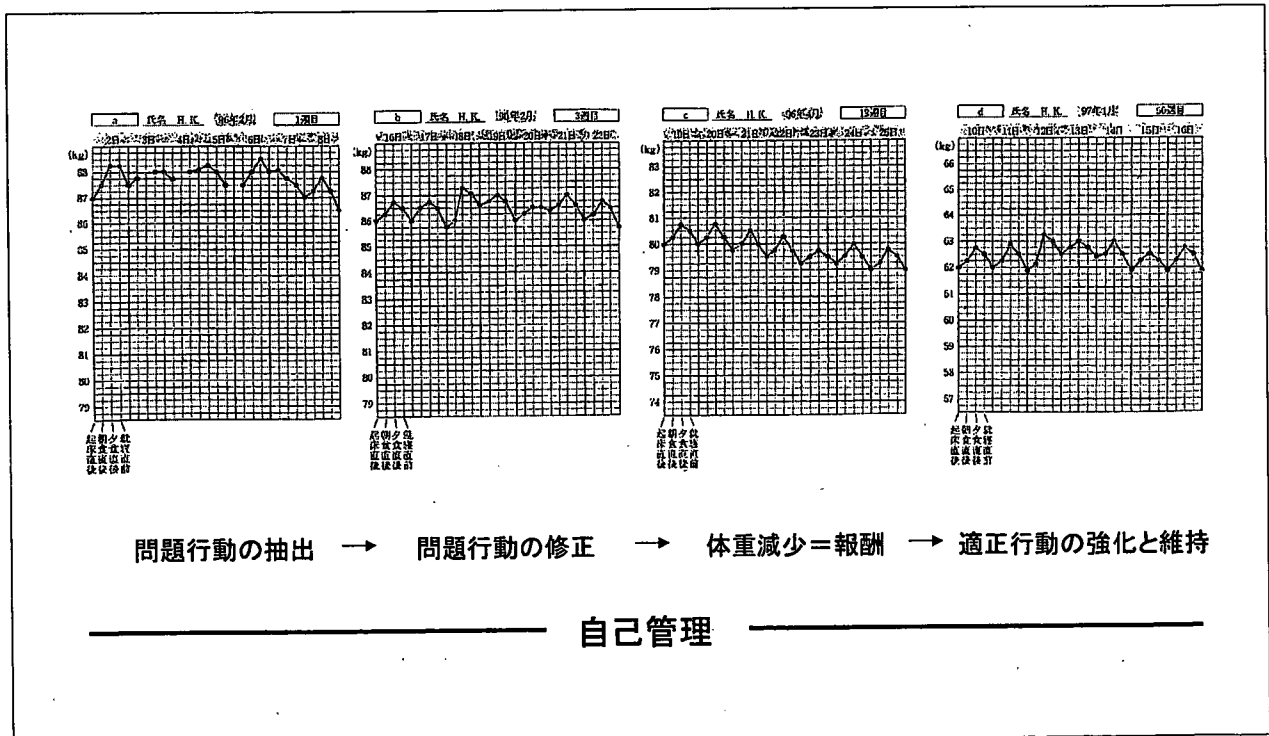


図10 グラフ化体重日記による行動修正療法



期的維持を可能にする(図10)。

また、それらが患者の自己管理によって行われるところに行動療法としての意義が存在する。

## おわりに

肥満症の治療において、食行動の問題は実際の食事摂取の場面だけで解決できるものではない。ヒトの食行動の流れを考えると、食物の存在、環境要因など認知性調節が関与する食事前の時期、実際の食事時期、代謝産物や内臓感覚を情報源として代謝性調節によって満腹感が形成される食事終了時期がある。肥満症患者では時期ごとに調節系の異常が浮かび上がってくる。

「スーパーマーケットで美味しそうなものを見たら、つい買いすぎた」という肥満症患者の訴えは、治療すべき問題点が実際の食行動以前に存在することを教えてくれる。すなわち高次脳機能からのアプローチが必要である。食行動を開始すれば摂取カロリー量、栄養バランスなど食事内容自体が問題となるし、早食いなどの食べ方の問題も出て来る。ここには咀嚼法など視床下部機能からのアプローチが対応している。そして食後には、摂取エネルギーはどのように消費されるか、余剰エネルギーはどのように脂肪沈着へ向かうかという問題が生じ、ここでは末梢エネルギー代謝からのアプローチが必要である。

このように、今後の肥満症治療にあたっては、食事や運動によるエネルギーバランスだけを問題にするのではなく、食行動調節系の空間的アンバランスの是正、さらにその時間的役割分担にも注目したアプローチが必要であると考えられる。

## 参考文献

- 1) Oomura, Y., Yoshimatsu, H.: Neural network of glucose monitoring system. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 10 : 359~372, 1984.
- 2) 吉松博信: 脳と食欲制御. *臨床糖尿病学, 内分泌・糖尿病科*, 20 : 76~90, 2005.
- 3) Yoshimatsu, H., Itateyama, E., Kondou, S., Tajima, D., Himeno, K., Hidaka, S., Kurokawa, M., Sakata, T.: Hypothalamic neuronal

histamine as a target of leptin in feeding behavior. *Diabetes*, 48 : 2286~2291, 1999.

- 4) Hidaka, S., Yoshimatsu, H., Kondou, S., Tsuruta, Y., Oka, K., Noguchi, H., Okamoto, K., Sakino, H., Teshima, Y., Okeda, T., Sakata, T.: Chronic central leptin infusion restores hyperglycemia independently of food intake and insulin level in streptozotocin-induced diabetic rats. *FASEB J.*, 16 : 509~518, 2002.
- 5) Masaki, T., Chiba, S., Yasuda, T. et al.: Involvement of hypothalamic histamine H<sub>1</sub> receptor in the regulation of feeding rhythm and obesity. *Diabetes*, 53 : 2250~2260, 2004.
- 6) Gotoh, K., Fukagawa, K., Fukagawa, T., Noguchi, H., Kakuma, T., Sakata, T., Yoshimatsu, H.: Glucagon-like peptide-1, corticotropin releasing hormone, and hypothalamic neuronal histamine interact in the leptin-signaling pathway to regulate feeding behavior. *FASEB J.*, 19 : 1131~1133, 2005.
- 7) Masaki, T., Yoshimatsu, H., Chiba, S., Watanabe, T., Sakata, T.: Targeted disruption of histamine H<sub>1</sub>-receptor attenuates regulatory effects of leptin on feeding, adiposity, and UCP family in mice. *Diabetes*, 50 : 385~391, 2001.
- 8) Masaki, T., Yoshimatsu, H., Chiba, S., Watanabe, T., Sakata, T.: Central infusion of histamine reduces fat accumulation and upregulates UCP family in leptin-resistant obese mice. *Diabetes*, 50 : 376~384, 2001.
- 9) Fujise, T., Yoshimatsu, H., Kurokawa, M., Oohara, A., Kang, M., Nakata, M., Sakata, T.: Hypothalamic histamine modulates mastication and satiation in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 217 : 228~234, 1998.
- 10) Fujise, T., Yoshimatsu, H., Kurokawa, M., Fukagawa, K., Nakata, M., Sakata, T.: Food consistency modulates eating volume and speed through brain histamine in rat. *Brain Res.*, 32 : 555~559, 1993.
- 11) 吉松博信, 坂田利家: 肥満症の行動療法. *日本内科学会雑誌*, 90 : 154~165, 2001.
- 12) Oka, K., Sakurae, A., Fujise, T., Yoshimatsu, H., Sakata, T., Nakata, M.: Food texture differences affect energy metabolism in rats. *J. Dent. Res.*, 82 : 491~494, 2003.
- 13) Masaki, T., Chiba, S., Yasuda, T., Tsubone, T., Kakuma, T., Shimomura, L., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Yoshimatsu, H.: Peripheral, but not central, administration of adiponectin reduces visceral adiposity and upregulates the expression of uncoupling protein in agouti yellow (A(y)/a) obese mice. *Diabetes*, 52 : 2266~2273, 2003.
- 14) Hanada, R., Teranishi, H., Reardon, J. T., Kurokawa, M., Hosoda, H., Fukushima, N., Fukue, Y., Serino, R., Fujihara, H., Ueta, Y., Okabe, M., Murakami, N., Shirai, M., Yoshimatsu, H., Kangawa, K., Kojima, M.: Neuromedin U has a novel anorexigenic effect independent of the leptin signaling pathway. *Nat. Med.*, 10 : 1067~1073, 2004.
- 15) 吉松博信: 肥満症の行動療法. *糖尿病代謝症候群, 医学のあゆみ, 門脇 孝, 小川佳宏, 下村伊一郎編*, 827~834, 医歯薬出版, 東京, 2004.
- 16) 吉松博信: 初期操作. *肥満症治療マニュアル*, 坂田利家編, 17~38, 医歯薬出版, 東京, 1996.
- 17) 吉松博信: グラフ化体重日記. *肥満症治療マニュアル*, 坂田利家編, 55~102, 医歯薬出版, 東京, 1996.